

## ***Gastroprotector Effect of Carica papaya L. Leaves Ethanol Extract on Aspirin-Induced Male Rats***

### **Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) pada Tikus yang Diinduksi dengan Aspirin**

**Cynthia Astiti Putri<sup>a,\*</sup>, Arba Pramudita Ramadani<sup>a</sup>, Fanny Rahma Maulida<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Laboratorium Farmakologi dan Prakinik, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia

\*Corresponding author: cynthia.astiti@uui.ac.id

#### **Abstract**

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), particularly over-the-counter ones, have been used by people to relieve pain and inflammation symptoms on their disease. However, gastric ulcer is common side effect experienced by NSAID user. This study aimed to study the effect of ethanol extract of Carica papaya L. leaves on aspirin-induced gastric ulcer Wistar male rats. Animals were divided into 6 groups, normal control (CMC 0.5%), positive control (omeprazole 20 mg/kg), negative control (CMC 0.5%), treatment groups (C. papaya L. leaves ethanol extract at dose of 100, 200, and 300 mg/kg). Treatments lasted for 9 days. On 10th, all of rats were induced by aspirin at dose of 500 mg/kg, except normal group, which previously were fasted for 24 hours. At the end of experiment, all animals were sacrificed and stomach were collected to be measured its ulcer index and histopathology. Rats treated with C. papaya L. ethanol extract had no significant difference on ulcer index (ulcer number and severity), even better, compared with positive control groups ( $p < 0.05$ ). Furthermore, stomach histopathological results showed that treatment with C. papaya L. leaves was able to keep the gastric normal. Ethanol extract of C. papaya L. leaves at dose of 100 mg/kg had preventive effect on aspirin-induced gastric ulcer Wistar male rats.*

**Keywords:** *Carica papaya L. leaves, gastric ulcer, aspirin*

#### **Abstrak**

Obat antiinflamasi non steroid (AINS), terutama yang dapat diperoleh tanpa resep, telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk meredakan rasa sakit dan gejala inflamasi pada penyakit yang diderita. Namun, efek samping berupa ulkus lambung yang banyak dialami oleh pengguna AINS. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti efek ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) pada tikus Wistar jantan yang diinduksi ulkus lambung menggunakan aspirin. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok; kontrol normal (CMC 0,5%), kontrol positif (omeprazol 20 mg/kg), kontrol negatif (CMC 0,5%), kelompok perlakuan (ekstrak etanol daun pepaya dosis 100, 200, dan 300 mg/kg). Perlakuan diberikan selama 9 hari. Pada hari ke-10, semua tikus diinduksi dengan aspirin dosis 500 mg/kg kecuali kelompok normal yang dipuaskan selama 24 jam terlebih dahulu. Pada akhir penelitian, semua hewan uji dikorbankan dan lambungnya diambil untuk diukur indeks ulkus dan dibuat preparat. Tikus yang diberikan etanol ekstrak pepaya tidak terbentuk ulkus, bahkan lebih baik, dibandingkan dengan kelompok kontrol positif ( $p < 0,05$ ). Selain itu, hasil pembacaan histopatologi lambung menunjukkan bahwa pemberian daun pepaya dapat menjaga lambung tetap normal. Pemberian ekstrak etanol daun pepaya 100 mg/kg dapat mencegah terjadinya ulkus lambung pada tikus yang diinduksi menggunakan aspirin.

**Kata kunci:** Daun pepaya (*Carica papaya L.*), ulkus lambung, aspirin

## Pendahuluan

Ulkus peptik ditandai dengan adanya luka pada saluran gastrointestinal. Salah satu bentuk penyakit ulkus peptik yakni ulkus lambung. Penyakit ini merupakan penyakit yang umum dialami oleh masyarakat. Di Indonesia, ulkus peptik merupakan penyebab kematian pada 1,7% masyarakat segala umur (Balitbang Kesehatan Kemenkes RI, 2013). Namun, kemungkinan luka yang timbul mungkin sudah muncul sejak usia yang lebih muda. Masyarakat sering sekali meremehkan penyakit ini hingga lama kelamaan akan muncul luka yang lebih dalam hingga dapat terjadi perdarahan (Avunduk, 2008).

Infeksi bakteri *Helicobacter pylori* dan penggunaan *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) menjadi penyebab utama terjadinya penyakit ulkus lambung (Newton *et. al.*, 2008). Aspirin bekerja sebagai antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) tipe 1 dan 2 yang akan menghambat produksi prostaglandin dimana prostaglandin berperan dalam pembentukan mukus lambung. Selain itu, aspirin juga dapat menginduksi pembentukan ROS (*reactive oxygen species*). Kedua hal ini yang dapat menyebabkan terjadinya tukak lambung (Matsui *et. al.*, 2011). Insidensi timbulnya

ulkus pada lambung akibat penggunaan NSAID sebesar 20% dan dapat meningkat seiring bertambahnya usia (Lockrey dan Lim, 2011). Obat-obatan inflamasi golongan non steroid banyak digunakan oleh masyarakat terutama pasien penyakit degeneratif, seperti artritis, dalam jangka waktu yang lama.

Obat-obatan sintetik, seperti antasida, ranitidin, omeprazol, dan sukralfat banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi ulkus lambung. Namun, beberapa obat memiliki efek samping, terutama bila dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama.

Tanaman obat tradisional banyak digunakan pada masyarakat karena dianggap mempunyai efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan obat sintetik. Salah satunya yaitu tanaman pepaya (*Carica papaya* L.). Semua bagian tanaman ini bermanfaat dan dapat dijadikan bahan pengobatan, bahan pangan, ataupun kegunaan lain.

Beberapa bagian tanaman pepaya, seperti buah, daun, dan biji, terbukti mampu melindungi mukosa lambung. Biasanya masyarakat memanfaatkan daun pepaya dengan meminum air rebusannya untuk mengatasi masalah pada lambung. Pada penelitian Suhatri *et. al.* (2008), terbukti bahwa ekstrak etanol daun pepaya mampu memulihkan iritasi lambung yang

diakibatkan etanol absolut pada tikus putih betina. Selain itu, penelitian Indran, *et. al.* (2008) juga menyebutkan bahwa ekstrak air daun pepaya mampu memperbaiki kerusakan lambung akibat pemberian etanol pada tikus.

Berdasarkan dari penjelasan di atas, penggunaan NSAID dapat menyebabkan ulkus lambung. Selain itu, pada penelitian sebelumnya, belum pernah dilakukan studi daun pepaya pada penggunaan NSAID, terutama aspirin, sehingga dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pencegahan terjadinya ulkus lambung pada tikus yang diinduksi aspirin.

## Metode Penelitian

### Alat

Alat-alat gelas, alat maserasi, oven, alat bedah, kandang tikus, *rotary evaporator*, timbangan analitik, timbangan hewan, alat histopatologi, spuit oral.

### Bahan

Daun pepaya, etanol 96%, kertas saring, aspirin, masker, omeprazol, sarung tangan, ketamin, akuades, CMC Na, pakan, bahan skrining fitokimia, formalin, *xylazine*.

### Ekstraksi daun pepaya

Daun pepaya diperoleh dari daerah Plaosan, Tlogoadi, Sleman. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Sistematik Tumbuhan, Fakultas Biologi,

Universitas Gajah Mada. Sampel daun pepaya dicuci hingga bersih dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 40°C hingga kering lalu diserbukkan. Simplisia yang terbentuk dimaserasi menggunakan etanol 96% pada suhu ruang selama 3x24 jam. Filtrat yang diperoleh kemudian dimasukkan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental dengan rendemen sebesar 9,43%. Ekstrak yang dihasilkan dilakukan pengujian flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid.

### Perlakuan hewan uji

Hewan uji yang dipakai yakni tikus Wistar jantan berumur  $\pm 3$  bulan yang didapatkan dari Fakultas Kedokteran, Universitas Gajah Mada. Hewan uji dipelihara pada kondisi yang terkontrol, seperti suhu ruangan dijaga  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , siklus gelap/terang 12jam/12 jam, serta hewan dibebaskan untuk makan dan minum. Sebelum penelitian, hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik FK UII (No: 18/Ka.Kom.Et/70/KE/IV/2017).

Tikus dibagi menjadi 6 kelompok dengan rincian sebagai berikut: kontrol normal (CMC 0,5%), kontrol negatif (CMC 0,5%), kontrol positif (omeprazol 20 mg/kg), perlakuan (ekstrak etanol daun pepaya dosis 100, 200, dan 300 mg/kg). Pemberian dilakukan melalui per oral setiap hari selama 9 hari. Kemudian, tikus

dipuaskan selama 24 jam. Pada hari ke-10, semua kelompok diberikan aspirin dosis 500 mg/kg, kecuali kontrol normal. Empat jam setelah induksi, hewan uji dikorbankan dan diambil lambungnya untuk diukur indeks ulkusnya. Lambung lalu disimpan dalam formalin 10% untuk selanjutnya dibuat preparat dan diperiksa histopatologinya.

Pemeriksaan lambung dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis. Studi makroskopis dilakukan dengan mengamati jumlah dan keparahan ulkus/luka yang terbentuk. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan dengan membaca

histopatologi preparat lambung di bawah mikroskop.

### Analisis hasil

Indeks ulkus dihitung dengan rumus:  $IU = J + K + 0,1 \%I$  (Sigit dan Soemardji, 2012)

Keterangan:

IU: Indeks ulkus

J: rata-rata jumlah ulkus tiap kelompok perlakuan

K: rata-rata skor keparahan luka tiap kelompok perlakuan

% I: persentase hewan yang terkena ulkus tiap kelompok perlakuan

**Tabel 1.** Penilaian keparahan tukak

Jumlah Ulkus	Keparahan Luka	Skor
Normal	Normal	1
Kemerahan	Kemerahan	1,5
<i>Spot ulcer</i>	<i>Spot ulcer</i> atau luka dengan diameter <0,5 mm	2
Jumlah ulkus 1-3 buah	Diameter luka 0,5-1,5 mm	3
Jumlah ulkus 4-6 buah	Diameter luka 1,6-4,0 mm	4
Jumlah ulkus 7-9 buah	Diameter luka > 4,0 mm	5
Jumlah ulkus > 9 buah atau perforasi	Perforasi	6

Perhitungan persen penghambatan ulkus dilakukan dengan rumus:

$$\frac{IU_{KN} - IU_U}{IU_{KN}} \times 100\%$$

(Sigit dan Soemardji, 2012)

Keterangan:

IU<sub>KN</sub>: Indeks ulkus pada kelompok kontrol negatif

IU<sub>U</sub>: Indeks ulkus pada kelompok uji

### Pembahasan

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang ada di dalam ekstrak etanol daun pepaya. Hasil penapisan dapat dilihat di Tabel 2 yang diketahui bahwa ekstrak memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, dan terpenoid.

**Tabel 2.** Hasil penapisan fitokimia ekstrak etanol daun pepaya

Golongan senyawa	Hasil
Flavonoid	+
Alkaloid	+
Saponin	+
Tanin	-
Terpenoid	+

Keterangan: +: terdeteksi; -: tidak terdeteksi

Aspirin merupakan salah satu contoh obat antiinflamasi non steroid yang cukup banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi beberapa penyakit seperti artritis. Efek samping yang umum diderita bagi pengguna aspirin yaitu tukak lambung. Aspirin bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) 1 dan 2 secara non selektif. Padahal enzim COX-1 berfungsi mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin (PGI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub>). Dengan menghambat sintesis prostaglandin, maka sekresi mukus dan bikarbonat pada

lambung juga menurun. Hal ini menyebabkan perlindungan terhadap lambung akan berkurang. Selain itu, aspirin diketahui menginduksi pembentukan ROS yang menyebabkan lambung semakin rentan terbentuk ulkus atau luka (Adnyana *et. al.*, 2014). Hal ini terbukti dari indeks ulkus pada kelompok kontrol negatif yang paling tinggi dibandingkan kelompok lain (Tabel 3).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga dosis ekstrak etanol daun pepaya memiliki efektivitas yang sebanding dengan obat standar, yakni omeprazol, dalam mencegah pembentukan luka pada lambung akibat penggunaan aspirin, baik dari jumlah dan keparahan luka yang terbentuk ( $p < 0,05$ ). Di antara ketiga dosis tersebut, ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 100 mg/kg yang memiliki persentase penghambatan ulkus lambung paling besar.

**Tabel 3.** Hasil indeks ulkus lambung dan persen penghambatan ulkus pada berbagai kelompok

Kelompok	Jumlah Ulkus	Keparahan Luka	Indeks Ulkus	% Penghambatan Ulkus
Kontrol normal (CMC 0,5%)	1,25±0,29	1,00±0,00	2,30	-
Kontrol negatif (CMC 0,5%)	2,38±1,38	1,50±0,58	3,95	-
Kontrol positif (Omeprazol 20 mg/kg)	1,25±0,29	1,00±0,00	2,30	42%
Ekstrak etanol daun pepaya 100 mg/kg	1,00±0,00*	1,00±0,00	2,00	49%
Ekstrak etanol daun pepaya 200 mg/kg	1,12±0,25	1,00±0,00	2,15	46%
Ekstrak etanol daun pepaya 300 mg/kg	1,12±0,25	1,00±0,00	2,15	46%

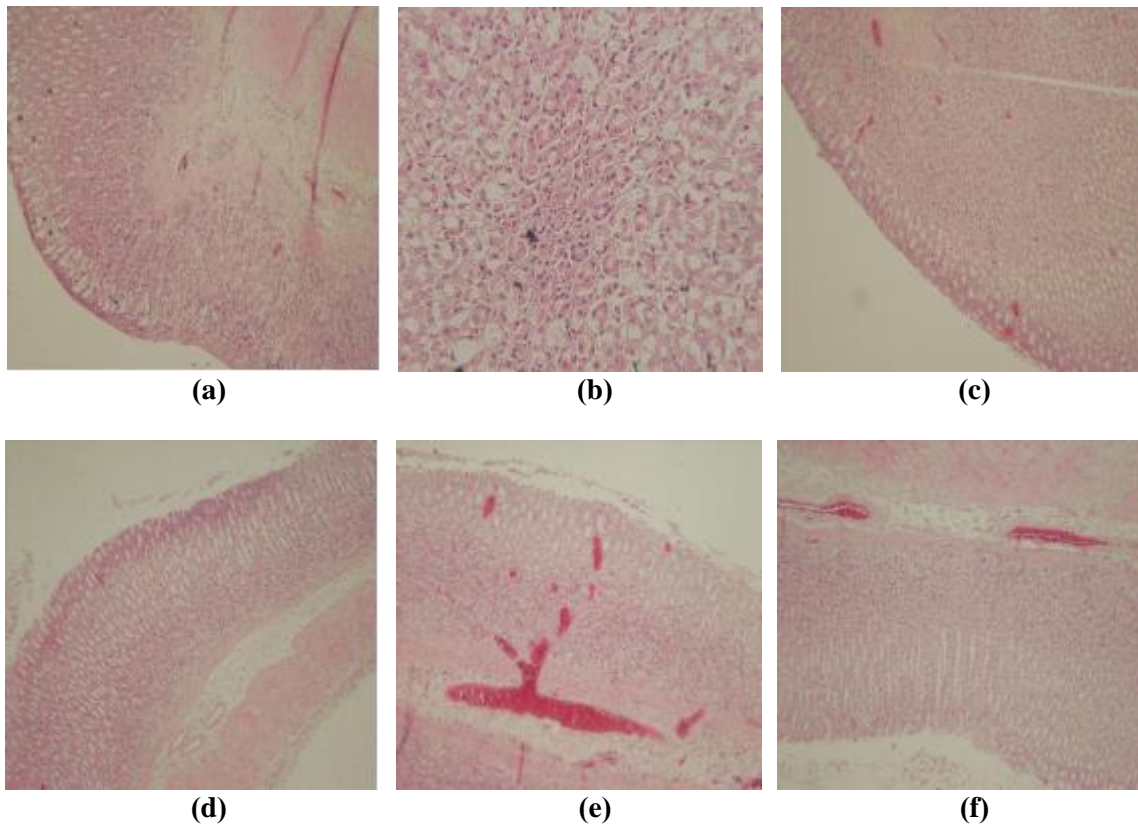
\*vs kelompok kontrol negatif ( $p < 0,05$ )

Hasil pembacaan histopatologi organ lambung pada Gambar 1 menunjukkan bahwa pada kelompok

kontrol negatif, terdapat kematian sel pada sebagian epitel tunika mukosa akibat induksi dengan aspirin. Penghambatan

luka lambung dapat dilihat pada kelompok ekstrak etanol daun pepaya dosis 100 mg/kg yang tidak menunjukkan perubahan

patologik apapun, seperti pada kelompok kontrol normal.



**Gambar 1.** Hasil histopatologi organ lambung pada berbagai kelompok: (a) kontrol normal (CMC 0,5%); (b) kontrol negatif (CMC 0,5%); (c) kontrol positif (omeprazol 20 mg/kg); (d) ekstrak daun pepaya 100 mg/kg; (e) ekstrak daun pepaya 200 mg/kg; (f) ekstrak daun pepaya 300 mg/kg.

Hasil pengamatan secara makroskopis dan mikroskopis memperlihatkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya 100 mg/kg memiliki efektivitas preventif terhadap ulkus lambung paling baik. Menurut Patil *et. al.* (2014), flavonoid yang terkandung di dalam daun pepaya dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan sebagai antiinflamasi. Selain itu, kandungan tanin mampu memperbaiki luka. Adanya kedua

kandungan metabolit sekunder tersebut diduga mampu mencegah terjadinya luka pada lambung.

### Kesimpulan

Ekstrak etanol daun pepaya dosis 100 mg/kg memiliki efek gastroprotektif terhadap ulkus lambung pada tikus Wistar jantan yang diinduksi dengan aspirin.

### Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dibiayai oleh DPPM Universitas Islam Indonesia pada tahun 2017 dengan surat kontrak no. 024/Dir/DPPM/70/Pen.Pemula/PI/IV/2017 tertanggal 28 April 2017.

### Daftar Pustaka

- Adnyana, I.K., Sigit, J.I., Kusumawardani, L.A., 2014, Gastric Ulcer Healing Effect Of Wild Honey And Its Combination With Turmeric (*Curcuma Domestica* Val.) Rhizome On Male Wistar Rats, *J. Chinese Pharm. Sci.*, Vol. 23, No. 12, 844–849.
- Avunduk, C., 2008, *Manual Of Gastroenterology: Diagnosis And Therapy*, 4th ed, Gut. Lippincott Williams and Wilkins, New York.
- Balitbang Kesehatan Kemenkes RI, 2013, *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007*, Balitbang Kesehatan Kemenkes RI, Jakarta.
- Indran, M., Mahmood, A.A., Kuppusamy, U.R., 2008, Protective Effect Of *Carica Papaya* L Leaf Extract Against Alcohol Induced Acute Gastric Damage And Blood Oxidative Stress In Rats, *West Indian Med. J.*, Vol. 57, No. 4, 323–326.
- Lockrey, G., Lim, L., 2011, Peptic Ulcer Disease In Older People, *J. Pharm. Pract. Res.*, Vol. 41, No. 1, 58–61.
- Matsui, H., Shimokawa, O., Kaneko, T., Nagano, Y., Rai, K., Hyodo, I., 2011, The Pathophysiology Of Non Steroidal Antiinflammatory Drug (NSAID) Induced Mucosal Injuries In Stomach And Small Intestine, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, Vol. 48, No. 2, 107–111.
- Newton, E.B., Versland, M.R., Sepe, T.E., 2008, Giant Duodenal Ulcer, *World J. Gastroenterol.*, Vol. 14, No. 32, 4995–4999.
- Patil, T., Patil, Snehal, Patil, A., Patil, Shreedevi, 2014, *Carica Papaya* Leaf Extracts - An Ethnomedicinal Boon, *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res.*, Vol. 6, No. 2, 260–265.
- Sigit, J.I., Soemardji, A.A., 2012, Efektivitas Preventif Omeprazol Terhadap Efek Samping Tukak Lambung Antiinflamasi Non Steroid (Asetosal) pada Tikus Galur Wistar Betina, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Vol. 37, No. 2, 48–53.
- Suhatri, Yufri, A., Maradona, A., 2008, Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn) Terhadap Tukak Lambung Yang Diinduksi Dengan Etanol Absolut Pada Tikus Putih Betina, *J. Sains dan Teknol. Farm.*, Vol. 13, No. 2.